

523,932

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. März 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/021001 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 33/543,
C09D 133/26, C08F 220/56

GUMBRECHT, Walter [DE/DE]; In der Röte 1, 91074
Herzogenaurach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/002482

(74) Gemeinsamer Vertreter: SIEMENS AKTIENGE-
SELLSCHAFT; Postfach 22 16 34, 80506 München
(DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juli 2003 (23.07.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, CN, JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 36 460.5 8. August 2002 (08.08.2002) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FEUCHT, Hans-Di-
eter [DE/DE]; Eschenweg 7, 71272 Renningen (DE).

(54) Title: HYDROGEL, WHICH CAN BE PHOTOSTRUCTURED IN CONTACT EXPOSURE AND WHICH HAS LINKER
GROUPS

(54) Bezeichnung: IN KONTAKTBELICHTUNG FOTOSTRUKTURIERBARES HYDROGEL MIT LINKERGRUPPEN

(57) Abstract: The invention relates to a photostructurable liquid composition for producing a hydrogel layer based on polyacry-
lamide and is characterized in that the composition, in addition to containing the monomer precursor of the polyacrylamide, the
cross-linking agent and the photoinitiator, contains at least one film former, at least one comonomer having reactive linker groups,
and at least one softener.

(57) Zusammenfassung: Fotostrukturierbare liquide Zusammensetzung zur Erzeugung einer Hydrogelschicht auf Basis von Po-
lyacrylamid, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung neben der Monomer-Vorstufe des Polyacrylamids, dem Vernet-
zungsmittel und Fotoinitiator wenigstens einen Filmbildner, wenigstens ein Comonomer mit reaktiven Linkergruppen und wenigstens
einen Weichmacher umfasst.

WO 2004/021001 A1

Beschreibung

In Kontaktbelichtung fotostrukturierbares Hydrogel mit Linkergruppen

5

Die vorliegende Erfindung betrifft fotostrukturierbare liquide Zusammensetzungen zur Erzeugung von Hydrogelen auf Basis von Polyacrylamid.

10 In der modernen biologischen Analysentechnik sowie in der medizinischen Diagnostik werden in zunehmenden Maße sogenannte Biochips eingesetzt. Biochips sind meist planare Trägersysteme aus Glas oder Kunststoff, deren Oberfläche mit einer zweidimensionalen Erkennungsschicht, welche biologische Er-

15 kennungsmoleküle umfasst, ausgerüstet sind. Ein bekanntes Beispiel für einen derartigen Biochip ist der optisch auslesbare DNA-Chip, welcher von F. Hänel, H.P. Saluz in BIOforum 9/99, Seiten 504-507 beschrieben ist.

20 Zur Steigerung der Empfindlichkeit derartiger Biochips sowie zur Optimierung der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse ist der Einsatz dreidimensionaler Immobilisierungsschichten für die biologischen Erkennungsmoleküle sinnvoll. So verwendet die Firma Schleicher & Schuell GmbH eine dreidimensionale Im-

25 mobilisierungsschicht für ein Produkt mit dem Namen FAST™ Slides DNA-Chips, in denen Fänger-Oligos in einer dreidimensionalen Nitrocellulose-Membran immobilisiert sind (Schleicher & Schuell, BioMolecular Screening, Catalog 2001 (int. Edt.)).

30

Ein Problem bei der technischen Realisierung entsprechender Immobilisierungsschichten ist zunächst der Wunsch nach einer kostengünstigen Methode zum Aufbringen der Schichten auf die Chips oder auf Transducersysteme. Günstigerweise werden die

35 Immobilisierungssysteme aus flüssigen Vorstufen auf eine geeignete Unterlage aufgetropft, darauf dispensiert, aufgeschleudert oder aufgedruckt. Zum Verfestigen der Schichten

werden zum Beispiel thermische Polymerisation bzw. Vernetzung, Trocknungsvorgänge oder fotochemische Polymerisierungs- bzw. Vernetzungsvorgänge gewählt.

- 5 Ph. Arquint beschreibt für eine solche Anwendung ein fotovernetztes Hydrogel auf Basis eines vernetzten Polyacrylamids ("Integrated Blood Gas Sensor for pO₂, pCO₂ und pH based on Silicon Technology (Dissertation, Ph. Arquint, Uni Neuchatel, Schweiz, 1994)).

10

Hydrogele spielen eine bedeutende Rolle in der chemischen und/oder biochemischen Analytik sowie insbesondere bei der Realisierung von Chemo- und Bio-Sensoren. Sie dienen dazu, ein wässriges Milieu in mechanisch stabiler Form bei gleich-
15 zeitiger Gewährleistung des Stoffaustausches mit einer überwiegend wässrigen Umgebung zu realisieren. Durch Wahl der chemischen Zusammensetzung, wie Netzwerk-Chemie, Maschenweite und Hydrophilie, können Wassergehalt, Quellverhalten, mechanische Stabilität, etc. der Hydrogele über weite Bereiche variiert werden.
20

Besonders attraktiv sind Hydrogele in ihrer Anwendung in der Mikrostrukturtechnik. Hier dienen Hydrogele in Schichtdicken von wenigen µm auf Transducerstrukturen als mikrochemische
25 Reaktionsräume, in denen sich wässrige Chemie abspielen kann. Unter Transducerstrukturen versteht man elektrische, wie z. B. Dünnfilm-Edelmetall-Elektroden auf beispielsweise einem Silicium-Substrat, oder optische Transducer, wie z. B. auf Glas- oder Kunststoff-Flächen.

30

Ph. Arquint beschreibt in seiner Dissertation eine Methode, bei welcher Polyacrylamid-Hydrogele mit Hilfe einer annähernd halbleiterkompatiblen Methode auf Silicium-Wafern aufgebracht und fototechnisch strukturiert werden. Bei der beschriebenen
35 Technologie liegt jedoch ein entscheidendes Problem vor:

Die auf den Silicium-Wafer aufgebrachte Schicht der Hydrogel-

Vorstufe ist zum Zeitpunkt der Belichtung noch flüssig bzw. sogar stark klebrig, so dass eine in der Halbleitertechnik übliche, direkte Methode der Kontaktbelichtung nicht möglich ist. Kontaktbelichtung bedeutet, dass die Glasmasken, deren Struktur beim Fotoprozess auf die fotosensitive Schicht übertragen werden soll, direkt auf diese Schicht aufgelegt wird. Die fotovernetzbare Schicht muss deshalb so beschaffen sein, dass sich die Glasmasken (Glas mit Chrom beschichtet) nach dem Belichtungsvorgang wieder leicht von der belichteten Schicht entfernen lässt, ohne die Schicht zu beschädigen. Das ist mit dem von Arquint beschriebenen System nicht möglich.

Ein weiterer Nachteil des von Arquint beschriebenen Systemes, d.h. der Hydrogel-Vorstufe, ist darin zu sehen, dass in der vernetzten Schicht keine reaktiven Linkergruppen zur Verfügung stehen, mit deren Hilfe chemische oder biologische Erkennungsmoleküle für analytische Anwendungen eingekoppelt werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es die im Stand der Technik vorhandenen Nachteile zu beseitigen. Es soll eine Hydrogel-Vorstufe zur Erzeugung einer Hydrogelschicht mittels Fotostrukturierung in Kontaktbelichtung, welche darüber hinaus über reaktive Linkergruppen verfügt, bereitgestellt werden.

Die vorliegende Erfindung löst diese Aufgabe unter Nutzung der Basiskomponenten der von Arquint beschriebenen Polyacrylamid-Hydrogele, wie Acrylamid, Acryl- oder Methacryl-basierte Vernetzermoleküle und Fotoinitiator, durch Einführung weiterer Komponenten, die die Herstellung einer klebfreien, in Kontaktbelichtung fotostrukturierbaren Hydrogel-Vorstufe mit zusätzlichen reaktiven Linkergruppen ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach eine fotostrukturierbare liquide Zusammensetzung zur Erzeugung einer Hydrogelschicht auf Basis von Polyacrylamid, die sich dadurch

auszeichnet, dass sie neben der Monomer-Vorstufe des Polyacrylamids, dem Vernetzungsmittel und dem Fotoinitiator wenigstens einen Filmbildner, wenigstens ein Comonomer mit reaktiven Linkergruppen und wenigstens einen Weichmacher umfasst.

Nach Schichtherstellung und Fotostrukturierung wird ein mit Wasser quellbares Hydrogel erhalten, das reaktive Linkergruppen zur Immobilisierung chemischer oder biologischer Erkennungsmoleküle für analytische Anwendungen enthält und den Stoffaustausch mit einer überwiegend wässrigen Umgebung gewährleistet.

Vorzugsweise ist der Filmbildner ein wasserlösliches Polymer und aus der Gruppe ausgewählt, die aus Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid und/oder Polyhydroxyethylmethacrylat besteht.

Durch Variation des Anteils des Filmbildners in der Zusammensetzung wird ein Parameter zur Einstellung der Maschenweite des Hydrogeles zur Verfügung gestellt.

Das Comonomer mit reaktiven Linkergruppen ist vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt, die aus Maleinsäureanhydrid und/oder Glycidyl(meth)acrylat besteht. Diese Strukturen sind insbesondere zur Anknüpfung bzw. Ankoppelung an Funktionen chemischer und/oder biologischer Moleküle sinnvoll.

Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Zusammensetzung einen Weichmacher auf, der aus Di- und/oder Triethylenglykol ausgewählt ist. Durch Optimierung des Di- und/oder Triethylenglykol-Anteils kann die getrocknete Vorstufenschicht in ihrem Polymerisierungsverhalten verbessert werden, ohne dass die Schicht klebt. Das Polyacrylamidgerüst basiert auf Acrylsäureamid, Methylenbisacrylamid und/oder Dimethacrylsäureester, wie Tetraethylenglycoldimethacrylat

Die Zusammensetzung liegt vorzugsweise in einem polaren, mit

Wasser mischbaren Lösungsmittel vor. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid. Durch Variation des Lösungsmittels, und/oder des Lösungsmittelsanteils kann die Viskosität des Systemes eingestellt werden.

5

Als ein die Erfindung veranschaulichendes Beispiel kann die folgende Zusammensetzung einer Hydrogel-Vorstufe genannt werden:

- 750 mg Acrylsäureamid
- 10 ▫ 25 mg Methylenbisacrylamid
- 300 mg Glycidylmethacrylat
- 25 mg 2,2,-Dimethoxy-2-phenylacetophenon
- 500 mg Polyvinylpyrrolidon
- 150 mg Triethylenglykol
- 15 ▫ 1 ml Dimethylformamid.

Die Lösung kann mit einer herkömmlichen Lackschleuder auf ein Substrat, beispielsweise einen Silicium-Wafer, aufgeschleudert werden. Zur Verbesserung der Haftung können herkömmliche
20 Zusätze verwendet werden, bzw. der Wafer kann einer Vorbehandlung unterworfen werden (siehe Arquint, a.a.O.). Anschließend wird die aufgeschleuderte Schicht durch einen Prebake-Schritt getrocknet und durch direktes Auflegen der Maske im herkömmlichen Kontaktbelichtungsverfahren belichtet. Die
25 Entwicklung nicht vernetzter Bereiche sowie die Extraktion vernetzter Strukturen, d.h. die Entfernung von Hilfskomponenten, unvernetzten Monomeren und löslichen Fotoinitiator-Produkten, kann beispielsweise mit Wasser oder mit wasserhaltigen Lösungsmitteln erfolgen.

30

Die Zusammensetzung zur Erzeugung einer Hydrogelschicht, wie sie hier beansprucht wird, weist eine Mischbarkeit der eingesetzten Komponenten in einem breit variierbaren Mischungsverhältnis, eine gute Einstellbarkeit der Viskosität, eine gute
35 Schleuderfähigkeit sowie eine gute Filmbildung auf. Nach dem Trocknen der Hydrogelfilme entsteht eine klebfreie Filmoberfläche. Die Filmschicht weist eine zur Fotoinitiierung aus-

reichende Transparenz für Licht auf. Die Vernetzungsdichte und die Quellbarkeit in Wasser ist durch den Anteil des Vernetzungsmittels und durch den Anteil des eingesetzten Filmbildners einstellbar. Nach der Fotostrukturierung lassen sich

5 die Hilfskomponenten, wie Filmbildner und Weichmacher leicht auswaschen. Die Haftung zur Substratoberfläche kann mittels üblicher Haftvermittlersysteme, z. B. auf Silanbasis, verstärkt werden.

Patentansprüche

1. Fotostrukturierbare liquide Zusammensetzung zur Erzeugung einer Hydrogelschicht auf Basis von Polyacrylamid, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung neben der Monomer-Vorstufe des Polyacrylamids, dem Vernetzungsmittel und Fotoinitiator wenigstens einen Filmbildner, wenigstens ein Comonomer mit reaktiven Linkergruppen und wenigstens einen Weichmacher umfasst.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Filmbildner ein wasserlösliches Polymer ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Polymer als Filmbildner aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid und/oder Polyhydroxyethylmethacrylat besteht.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Comonomer mit reaktiven Linkergruppen aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Maleinsäureanhydrid und/oder Glycidyl(meth)acrylat besteht.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Weichmacher aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Mono-, Di- und/oder Triethylenglykol besteht.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyacrylamidgerüst auf Acrylsäureamid, Methylenbisacrylamid und/oder Dimethacrylsäureester basiert.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einem polaren, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel vorliegt.

8. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 7 zur Erzeugung eines Hydrogels mittels Fotostrukturierung durch Kontaktbelichtung.

5

9. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Erzeugung einer Immobilisierungsschicht für Biomoleküle auf einer Transduceroberfläche.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT 03/02482

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/543 C09D133/26 C08F220/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N C09D C08F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 17384 A (KIRKPATRICK FRANCIS H) 15 May 1997 (1997-05-15) the whole document	1-9
A	GB 1 566 249 A (NAT RES DEV) 30 April 1980 (1980-04-30) claims	1-9
A	WO 02 36652 A (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 10 May 2002 (2002-05-10) claims	1-9
A	EP 0 955 315 A (TAKI CHEMICAL ; SUMITOMO SEIKA CHEMICALS (JP)) 10 November 1999 (1999-11-10) claims	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 January 2004

Date of mailing of the international search report

28/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Andriollo, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP03/02482

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9717384	A	15-05-1997	AU 7672796 A WO 9717384 A1 US 6197173 B1 US 5916427 A	29-05-1997 15-05-1997 06-03-2001 29-06-1999
GB 1566249	A	30-04-1980	NONE	
WO 0236652	A	10-05-2002	AU 2000602 A CA 2427696 A1 EP 1337897 A2 WO 0236652 A2	15-05-2002 10-05-2002 27-08-2003 10-05-2002
EP 0955315	A	10-11-1999	JP 10195116 A DE 69818426 D1 EP 0955315 A1 US 6235828 B1 WO 9830600 A1	28-07-1998 30-10-2003 10-11-1999 22-05-2001 16-07-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC 03/02482

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 G01N33/543 C09D133/26 C08F220/56

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 G01N C09D C08F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 17384 A (KIRKPATRICK FRANCIS H) 15. Mai 1997 (1997-05-15) das ganze Dokument	1-9
A	GB 1 566 249 A (NAT RES DEV) 30. April 1980 (1980-04-30) Ansprüche	1-9
A	WO 02 36652 A (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 10. Mai 2002 (2002-05-10) Ansprüche	1-9
A	EP 0 955 315 A (TAKI CHEMICAL ; SUMITOMO SEIKA CHEMICALS (JP)) 10. November 1999 (1999-11-10) Ansprüche	1-7

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Januar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/01/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Andriollo, G

Angaben zu Veröffentlichungen, die der Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/03/02482

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9717384 A	15-05-1997	AU 7672796 A WO 9717384 A1 US 6197173 B1 US 5916427 A	29-05-1997 15-05-1997 06-03-2001 29-05-1999
GB 1566249 A	30-04-1980	KEINE	
WO 0236652 A	10-05-2002	AU 2000602 A CA 2427696 A1 EP 1337897 A2 WO 0236652 A2	15-05-2002 10-05-2002 27-08-2003 10-05-2002
EP 0955315 A	10-11-1999	JP 10195116 A DE 69818426 D1 EP 0955315 A1 US 6235828 B1 WO 9830600 A1	28-07-1998 30-10-2003 10-11-1999 22-05-2001 16-07-1998